FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PERROT JACQUES

Né le 10 Juillet 1900, à CLERMONT-FERRAND

Recherches sur la Toxicité urinaire

SA DÉTERMINATION AU MOYEN DES DAPHNIES COMME RÉACTIF BIOLOGIQUE

Président : M. ROGER, Professeur.

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CLERMONT-FERRAND

IMPRIMERIE MODERNE, Mme A. DUMONT, Dce

15, Rue du Port, 15

1926

LE DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILLEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

RAMI ..... Pathologie médicale.
GLAVE ..... Pathologie chirurgicale.
BERTIN .... Pathologie médicale.
SSET ..... Pathologie chirurgicale.
UDOUIN .... Pathologie chirurgicale.
TET ..... Physiologie.
ANCHETIÈRE Chimie biologique.
ANCA ..... Histologie.
ULÉ ..... Pathologie médicale.
SQUET. .... Pharmacologie et matière médicale.
DENAT ..... Pathologie chirurgicale.
AMPY ..... Histologie.
RAY ..... Pathologie médicale.
RC ..... Pathologie médicale.
BRÉ ..... Hygiène.
JONC ..... Anatomie pathologique.
VOIR ..... Médecine légale.
LLE ..... Obstétrique.
TX ..... Pathologie médicale.
SSINGER ... Pathologie médicale.
RNIER ..... Pathologie expérimentle
RVIER ..... Pathologie médicale.

MM.

HEITZ-BOYER . Urologie.
HOVELACQUE . Anatomie.
JOYEUX ..... Parasitologie.
LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ... Obstétrique.
LEMAITRE .... Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL .. Obstétrique.
LHERMITTE ... Pathologie mentale.
LIAN ..... Pathologie médicale.
MATHIEU ..... Pathologie chirurgicale.
METZGER ..... Obstétrique.
MOCQUOT ..... Pathologie chirurgicale.
MONDOR ..... Pathologie chirurgicale.
MOURE ..... Pathologie chirurgicale.
MULON ..... Histologie.
PHILIBERT .... Bactériologie.
RIBIERRE ..... Pathologie médicale.
RICHET Fils ... Physiologie.
TANON ..... Pathologie médicale.
VAUDESCAL .. Obstrétique.
VERNE ..... Histologie.
VILLARET .... Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

UGEROT .... Pathologie médicale.
ÉNIOT ..... Obstétrique.

M. RETTERER . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LŒPER	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE ..	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE — A MA MÈRE.

Faible témoignage de reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MES PARENTS — A MES AMIS.

A MES MAITRES

H. BOUSQUET

Professeur honoraire de Clinique Chirurgicale, Directeur honoraire de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand, Membre correspondant National de la Société de Chirurgie de Paris et de l'Académie de Médecine, Officier de la Légion d'Honneur.

P. PIOLLET

Professeur de la Clinique Chirurgicale,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

G. BILLARD

Professeur de Physiologie,
Chevalier de la Légion d'Honnneur,

A MES AUTRES MAITRES à l'Ecole de Médecine et dans les Hôpitaux de Clermont-Ferrand.

MM. Maurin, Planchard, Dionis du Séjour, Buy, Merle, Mally, Lepetit, Alary, Delorme, Moureyre, Durif, Gillard, Mornac, Robert.

MM. Grasset, Rongier, Assistants.

A MES MAITRES à la Faculté de Médecine et dans les Hôpitaux de Paris.

MM. LES PROFESSEURS :

Legueu, Professeur de Clinique urologique.

Sebileau, Professeur de clinique Oto-Rhino-Laryngologique.

De Lapersonne, Professeur de Clinique Ophtalmologique.

Jeanselme, Professeur de Clinique syphiligraphique et Dermatologique.

Guillain, Professeur de clinique neurologique.

Claude, Professeur de Clinique psychiatrique.

MM. LES DOCTEURS :

Gandy (Hôpital Lariboisière).

Guillemot (Hôpital Bretonneau).

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE.

M. LE PROFESSEUR ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris, Professeur de Physiologie, Membre de l'Académie de Médecine, Officier de la Légion d'Honneur.

A MON JURY DE THÈSE.

PRÉFACE

En présentant à nos juges ce modeste travail, nous ne saurions manquer à ce devoir sacré dicté par l'antique usage et la reconnaissance : remercier les Maîtres qui nous ont honoré de leurs enseignements.

En ce jour où se lève pour nous la joie d'une aurore nouvelle, nous ne pouvons sans mélancolie jeter un regard sur le récent passé et voir se succéder à nos yeux les figures amies de tous ceux qui ont bien voulu contribuer à faire de nous ce qu'aujourd'hui nous sommes.

Entre tous :

M. le Docteur H. Bousquet, Professeur de clinique Chirurgicale a, par sa puissante autorité, frappé notre esprit d'une marque inaltérable. Ses fortes leçons, ses conseils avisés seront toujours présents à notre mémoire, l'amitié dont il a bien voulu nous honorer nous restera à jamais précieuse. Qu'il nous permette de lui adresser ici l'hommage de notre respectueuse affection.

A M. le Docteur Maurin, Professeur de Clinique Médicale, l'un de nos premiers Maîtres, vont nos sentiments de sincère reconnaissance.

M. le Docteur Piollet, Professeur de Clinique Chirurgicale, dont nous avons été le premier Interne lors de son installation en cette chaire, a été pour nous un de ces guides à qui l'on pense dans les moments difficiles, nous lui devons une grande part de notre formation. Qu'il

croie en notre plus absolu dévouement pour toute la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

C'est pour nous un bien agréable devoir que de présenter à M. le Professeur J. Buy, dont nous avons eu l'honneur d'être le Prosecteur, nos vifs et sincères remerciements pour les heures trop courtes passées auprès de lui.

Nous tenons à exprimer nos sentiments de vive gratitude à M. le Professeur Billard dont nous avons été l'Interne, tant pour les savants conseils qu'il nous a toujours prodigués dans son enseignement et son laboratoire, que pour la confiance qu'il nous a témoignée en nous proposant ce travail. — Nous adressons un souvenir affectueux aux amis qui ont bien voulu nous aider dans nos nombreuses expériences.

A M. le Professeur Roger va notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

LA TOXICITÉ URINAIRE

Si le terme « Toxicité urinaire » est relativement récent, les médecins même les plus anciens n'ont pas été sans s'apercevoir que le corps humain contenait des « humeurs », que la « suppression de l'urine » faisait prévoir une aggravation de l'état, qu'une polyurie « abondante, trouble », lorsque tous les symptômes s'amendaient était un signe des plus favorables.

Hippocrate, avec un esprit d'observation remarquable, a bien vu que souvent les « humeurs », cause même des maladies, étaient emportées par les urines :

— « Les boissons chaudes séjournant un peu entraînent « quelque chose de la maladie, soit qu'elle passe par les « urines, soit qu'elle passe par les sueurs ».

— « Il sera bon de penser aux urines... pour empêcher le « corps de se charger d'humeurs ».

— « Faire couler les urines dans l'hydropisie, c'est retrou- « ver la santé ».

— « Toutes les maladies se guérissent au moyen de quel- « ques évacuations, ou par la bouche, ou par l'anus, ou par la « vessie ou par quelques autres enonctoires ».

Il a su tirer d'un simple examen de l'aspect des urines de bons signes pronostics :

— « Si les urines continuent d'être claires durant que la « crise s'apaise, ou même qu'elle a disparu, croyez que la « maladie ne se terminera pas, quoique les autres signes soient « tels qu'il convient ».

Comme conclusion à toutes ces judicieuses remarques dont la valeur n'a pas été contredite par le temps, son aphorisme 68 est d'une précision remarquable :

— « Il faut examiner les urines d'un malade, voir si elles « sont comme dans l'état de santé, si elles sont telles, c'est « bon ; au contraire, si elles ne sont pas comme dans l'état « de santé, c'est mauvais ».

Un simple examen d'urine pourrait donc, pour lui, départir le sujet sain du pathologique.

Hippocrate a posé le problème. Depuis lors, les observations se sont lentement amassées, sans que les rapports entre l'état des urines et l'état pathologique aient été nettement déterminés. Il a fallu que l'expérimentation intervienne pour créer et analyser chez l'animal les phénomènes à étudier.

Les premiers expérimentateurs cherchent à reproduire les accidents urémiques et sont amenés indirectement à étudier la toxicité urinaire.

Les premiers, Prévost et Dumas, de Genève, montrent après ablation des reins l'existence de l'urée dans le sang du chien : la mort survient dans des accidents convulsifs, puis comateux.

A cette époque les idées de métastase dominent : Nystein, comme le rapporte Roseintein, est conduit à accuser la rétention de *l'urine totale* dans le sang comme cause primordiale des accidents urémiques.

Mais comment reproduire ces accidents sans faire une ligature des veines rénales ? Ce pas difficile a été franchi en 1822 par deux physiologistes français.

Segalas d'Etchepare et Vauquelin, injectent l'urine fraiche dans la veine jugulaire de deux chiens : la mort succède rapidement à une vive agitation. Ils concluent que l'urine fraiche en injection intraveineuse est un poison des plus violents, que les accidents urémiques sont dûs à l'ensemble encore inconnu des principes constituants de l'urine.

« Après une saignée, on injecte dans la veine jugulaire

« trois onces d'urine recueillie deux heures avant. Une agita-
« tion extrême d'abord, et la mort 10 minutes après, en ont été
« les résultats. A l'ouverture du corps, le cœur et les gros vais-
« seaux se sont trouvés gorgés de sang caillé, noir dans les
« cavités droites, rutilant dans les gauches. Ici la mort paraît
« avoir été le produit de la coagulation du sang par l'urine.

« L'autre expérience a été faite sur un jeune chien de huit
« mois et a consisté également dans l'injection graduelle de
« l'urine dans la veine jugulaire, mais seulement à la quan-
« tité d'une once. Les effets immédiats ont été une agitation
« générale, des palpitations, de l'irrigularité dans la respira-
« tion. Ils ont été suivis d'évacuation alvine et urinaire abon-
« dante. Quatre heures après, l'animal a cessé d'être observé.
« Le lendemain, il a mangé très peu et bu beaucoup. Ensuite
« il a été pendant une quinzaine de jours dans un état mani-
« feste de maladie, avec soif, dyspepsie, mouvements fébriles.
« Enfin, il a succombé au bout de ce temps dans un état de
« maigreur extrême.

« A l'ouverture du corps, j'ai trouvé de l'hépatisation de
« couleur foncée de la plus grande partie des deux poumons ;
« et dans un épanchement séropurulent dans les deux plèvres,
« les traces d'une pleuropneumonie double et intense. De plus,
« j'ai trouvé dans les principaux vaisseaux veineux et arté-
« riels, des caillots de sang vermiformes et assez analogues à
« ces concrétions polypeuses qu'on observe dans le côté droit
« du cœur et du système sanguin.

« Cette disposition du sang marquerait-elle que dans cet
« animal, comme dans le précédent, le premier effet de l'in-
« jection de l'urine a été la coagulation partielle du sang et
« que la pleuropneumonie, cause évidemment principale de
« la mort de l'animal, n'a été que l'effet secondaire de l'action
« de l'urine ?

« Je me contenterai en outre de faire observer que rappro-
« chées des expériences faites sur l'urée, ces expériences sur
« l'urine, semblent, concurremment avec celles de Gaspard
« sur le même fluide, annoncer que la mort des chiens nephro-
« tomisés des deux côtés, est l'effet de l'accumultation dans
« l'économie, non de l'urée seule, mais bien des divers prin-
« cipes constituants de l'urine ».

C'est de ce travail que datent toutes les recherches sur l'urine, sur la pathogénie de l'urémie. De ces deux expériences vont découler toutes les recherches physiques, chimiques, biologiques, cliniques, qui peu à peu vont éclairer la pathologie rénale d'un jour nouveau.

Fredrichs, en 1851, Gaspard, Courten, injectent des urines fraiches et ne provoquent aucun des accidents signalés par Vauquelin, a qui ils reprochent d'avoir produit la mort par embolie capillaire : les urines n'étant pas filtrées. Comment expliquer alors ces accidents urémiques ? Pour en rechercher la cause on est amené à étudier la toxicité urinaire. On envisage l'existence de rétentions dissociées, tous les produits isolables composant l'urine sont injectés tour à tour.

Gallois en 1852, Treitz en 1860, Richardson en 1862, Gigot-Suard en 1870, Grehant, injectent des doses massives d'urée et obtiennent des résultats différents : l'urée s'élimine rapidement, trop rapidement peut-être pour que son action se manifeste ?

Hammond en 1858, Oppler, Stannius, font la ligature des uretères et ainsi serrent de plus près la question de la toxicité des urines.

Les résultats obtenus ne concordent pas entre eux.

Les accidents ne se produisant pas à coup sûr, peut-être les retrouverait-on avec les éléments qui la composent, et on dissocie de plus en plus les composants chimiques de l'urine qui sont étudiés avec une fortune bien diverse.

Pour Traube avec Richardson, Falk, de Marbourg (1861) les accidents urémiques seraient provoqués par la pléthore provenant de la suppression de la secrétion rénale, seul le volume importe et non la qualité. En effet, la mort peut-être provoquée par l'injection dans les veines d'une quantité d'eau égale au cinquième du poids du corps.

Mendel et Simon font au lapin et au chien des injections brusques sous cutanées de cinq à dix centimètres cubes sans résultat appréciable.

Muron, 1872, reprend les mêmes expériences tout au plus arrive-t-il à provoquer quelques abcès avec des urines alcalines.

Cependant Vauquelin et Secalas ont tué leurs chiens.

Claude Bernard avait tué des grenouilles, mortes toujours avec des accidents semblables.

Picard, 1878, concentre les urines, les injecte dans le sac dorsal lymphatique de la grenouille et paralyse régulièrement les nerfs moteurs.

Jusqu'à cette date les résultats sont contradictoires pour deux raisons primordiales : les méthodes ne sont pas comparables entre elles, les doses injectées sont le plus souvent insuffisantes.

En 1879 avec Feltz et Ritter on entre dans une nouvelle période. Ils reprennent et multiplient les expériences de Vauquelin et Segalas. Ils injectent une quantité d'urine équivalente à celle secrétée par l'animal en 24 heures, ils concluent que l'injection intraveineuse d'urine fraîche ou la ligature des uretères donnent des résultats absolument semblables, que l'injection d'urine fraîche *in toto* a une action bien plus toxique que l'injection des matières extractives.

En 1882, Bocci affirme à nouveau la toxicité urinaire en injectant l'urine à des grenouilles par la voie sous cutanée, mais il ne peut reproduire les mêmes accidents chez les mammifères.

En 1883, Schiffer, puis Lepine et Guerin, injectent à la grenouille des extraits éthérés d'urine.

Pouchet, des urines non modifiées. Mais les quantités sont tellement disproportionnées par rapport au poids de l'animal que les résultats ne sont pas à retenir.

L'étude scientifique de la toxicité des urines ne commence réellement qu'avec Bouchard, en 1884, qui n'utilise toujours que le même animal et la même technique.

Les urines de 24 heures sont filtrées et injectées dans la veine marginale de l'oreille du lapin au moyen d'une seringue de 20 cc, pourvue à son extrêmité d'un robinet à double passe permettant de remplir à nouveau la seringue sans introduire d'air. La vitesse d'écoulement doit être de 15 à 20 cc, par minute.

Par la suite Bouchard remplace la seringue par une longue

burette graduée en relation avec un serpentin où se réchauffe l'urine. On injecte alors l'urine à une vitesse telle que la mort du lapin survienne en 10 minutes. Une expérience préliminaire est nécessaire pour calculer cette vitesse d'injection.

Selon la quantité d'urine qu'il faut utiliser pour entraîner l'arrêt des mouvements respiratoires et la mort de l'animal, il est facile de déterminer le pouvoir toxique de l'urine employée.

Bouchard établit que l'urotoxie oscille autour de 40 cc, et le coefficient urotoxique (1) autour de 0,464.

Dorénavant il y aura une mesure étalon, il sera possible d'étudier et de comparer les changements de toxicité provoqués par les variations pathologiques.

Après les excellents résultats obtenus par Bouchard, nombre d'auteurs reprennent la question, modifient plus ou moins la technique : les résultats ne répondent pas à l'attente et de nombreuses critiques apparaissent. Balthazard et Claude défendent la méthode et montrent qu'il ne faut pas incriminer la tension vasculaire puisque 40 cc d'une urine normale tuent 1 kilog. d'animal et qu'il faut injecter 400 cc. d'un liquide non toxique pour obtenir le même résultat. L'injection dans la veine marginale de l'oreille permet de ne pas retenir le reflexe de l'endoveine que Vulpian provoquait lorsqu'il injectait dans les veines voisines du cœur. Une vitesse d'injection constante et rapide de 15 à 20 cc. par minute permet d'obtenir des résultats toujours indentiques.

Jeoffroy et Serveaux en 1895 après les injections d'urine trouvent des caillots dans l'appareil circulatoire et attribuent la mort à la coagulation du sang. Ils proposent de rendre le sang incoagulable en ajoutant à l'urine des substances anticoagulantes ; extrait de tête de sangsue, sérum d'anguille. Les résultats sont forcément faussés par la toxicité propre et très grande de ces substances.

Castillino décrit à nouveau ce pouvoir coagulant de l'urine.

---

(1) Ce chiffre représente la fraction de poids de lapin sur laquelle l'urine émise en 24 heures par un kilog. de poids d'homme peut avoir une action mortelle.

Guilhon en 1896, injecte des urines en nature et retrouve fréquemment ces caillots dans l'appareil circulatoire.

Lesné pense les éviter en ajoutant du chlorure de sodium.

Roger, vérifiant ces faits n'a jamais constaté ces caillots après une autopsie immédiatement consécutive à la mort, tandis qu'il les retrouve presque toujours dans une autopsie tardive.

Les travaux de Van t'Hoff puis de Vries introduisent la notion d'isotonie que Bouchard avait déjà pressentie en injectant de l'eau distillée intraveineuse.

« L'eau ne tue pas par sa composition chimique, par toxi-
« cité, elle ne tue pas non plus par action mécanique, par
« pléthore, elle tue par son action physique en gonflant les
« globules, en dissolvant l'hémoglobine. »

Nombreux sont les auteurs qui croient que ce défaut d'isotonie empêchera à tout jamais l'étude de la toxicité urinaire sur l'animal.

Bouchard, alors, dilue l'urine de telle façon que la dilution congèle à 0,56 isotonique du sérum sanguin pour que l'action physique nocive sur les globules et les cellules du lapin s'annule.

Cette action d'ordre physique ne s'ajoutera plus à la toxicité chimique de l'urine. Lorsqu'il craindra la pléthore due à cette dilution, Bouchard injectera l'urine en nature et des tables établies empiriquement lui permettront de déduire la toxicité supplémentaire produite par le défaut d'isotonie.

A la suite des travaux de Grijns, 1896, et de Hedin, 1897, établissant que l'urée fait exception aux lois physiques de l'osmose, Bosc et Vedel montrent qu'il existe dans l'urine des corps qui, semblables à l'urée, à action diurétique et atténuante peuvent être tantôt toxiques, tantôt atténuants, peuvent échapper aux lois de l'isotonie et provoquer des erreurs d'autant plus considérables que leur présence peut-être inconnue dans les urines. Ils concluent « qu'il est préférable et même nécessaire d'injecter les urines en nature. »

Chantemesse estime que les calculs tenant compte de l'isotonie « sont forts difficiles parce qu'il faudrait tenir
« compte de facteurs qui ne sont pas tous en notre possession.»

Allant plus loin Quinton montre : (Eau de mer — milieu organique) que la réduction à l'isotonie peut aggraver les troubles.

Lesne et Bousquet 1899, Bernard 1900 Hallion et Carrion observent souvent après cette réduction une toxicité plus forte. On augmente l'influence nocive de la pléthore en cherchant à éviter le défaut d'isotonie.

En effet même avec de faibles doses injectées, la pléthore à très certainement une action manifeste, c'est bien là un reproche sérieux que l'on peut faire à la méthode de Bouchard.

Dastre et Loye ont montré que pendant l'injection, la pression du sang ne varie pas ou très peu. Hallion et Carrion ont étudié l'augmentation de volume de la masse sanguine par les modifications du pouvoir colorant du sang.

Meyer a montré la dilatation secondaire des vaisseaux.

Il y aura donc une modification de la surface des capillaires d'où augmentation de la surface d'absoption et par là une plus grande rapidité de diffusion qui contribuera à modifier l'évolution de l'empoisonnement par l'urine et interviendra dans l'interprétation des phénomènes à observer.

« Plus on augmente la masse du sang dit Bouchard, plus « on augmente la surface par laquelle les capillaires mettent « les poisons en rapport avec les cellules nerveuses. Mais « cette augmentation de surface n'est pas proportionnelle « à l'augmentation de la masse du sang. Elle varie comme le « carré de la racine cubique mais la quantité du poison con- « tenu dans le liquide qui arrive au contact des cellules « diminue proportionnellement au degré de la dilution. Les « deux influences contraires ne se compensent pas. La résul- « tante est une diminution d'action d'une quantité donnée « du poison à mesure qu'on augmente la masse du sang. »

En tenant compte de toutes les corrections : isotonie, pléthore, etc., Balthazard estime que l'erreur finale ne doit pas dépasser un quart ou un tiers au plus.

Devant ces multiples difficultés et le peu de résultats obtenus, les auteurs abandonnent peu à peu cette étude.

En 1904, elle est reprise au laboratoire de biologie de Padoue, par Stefani qui veut voir le peu de succès des études

entreprises dans le fait « que l'on a voulu appliquer à la pathologie l'étude d'un phénomène dont on ne connaît ni les origines, ni les variations physiologiques, tandis que la technique d'expérimentation présentait encore de nombreuses imperfections. »

Stefani tient compte du poids du sujet qui fournit l'urine mais surtout il règle la vitesse d'injection de l'urine dans le torrent circulatoire en tenant compte du poids de l'animal sur lequel on expérimente. Il étudie en outre l'action spasmodique, diurétique mais surtout myotique des urines et arrive à des résultats constants mais différents de ceux de Bouchard. L'urotoxie oscille pour Stefani entre 90 et 200cc. (Bouchard 40). Le coefficient urotoxique entre 0,162 et 0,069 (Bouchard 0,464).

Le dispositif un peu compliqué que nécessite la méthode de Bouchard, le prix actuel de revient des lapins limitent forcément son emploi, rendant trop onéreuses les expériences comparatives quoique les plus intéressantes à retenir. En outre il est impossible d'étudier la valeur toxique du sérum sanguin, son injection intraveineuse provoquant des phénomènes de choc et la coagulation du sang. Cependant l'étude du rapport $\frac{\text{toxicité du sérum}}{\text{toxicité de l'urine}}$ pourrait peut-être donner des résultats intéressants sur la valeur fonctionnelle des reins.

A la condition de ne pas demander à la méthode de Bouchard des résultats mathématiques, elle restera toujours, même en dehors de toute correction, un procédé excellent.

Son prix de revient excessif en fera une méthode d'exception, de laboratoire où elle sera susceptible de donner des résultats suffisamment précis ; elle ne pourra jamais devenir une méthode réellement clinique.

Utilisant encore le lapin, Widal, Sicard, Lesne en 1900, s'inspirant des travaux de Roux et Borrel, proposent des injections intra-cérébrales, ils obtiennent des symptômes nerveux, résultat d'une véritable dissociation des produits toxiques, représentant une intoxication localisée à laquelle s'ajoutent des mutilations du système nerveux : « La matière

cérébrale est un réactif trop spécial, trop sensible, trop mal connu pour faire partie d'une méthode générale de recherches. »

La voie sous arachnoïdienne a été préconisée par Reale et Boarie ; ils obtiennent une intoxication très rapide avec de très petites quantités, mais ils retrouvent les mêmes inconvénients qu'avec la voie cérébrale. La diffusion vers les centres supérieurs dépend trop de la densité du liquide injecté et de la rapidité d'injection.

Ces méthodes renseignent sur la toxicité localisée et non sur la toxicité réelle.

Juckuff, ainsi que le rapporte Stokvis en 1896, cherche la variation de la toxicité avec la concentration. Pour cela, il met des alevins de truite dans de l'eau additionnée d'éther et de chloroforme. Richet publie la même année un procédé analogue pour la recherche de la toxicité des alcools et trouve des résultats superposables à ceux fournis par Bouchard.

Cololian en 1901 reprend cette même étude.

En 1906, Lesieur (de Lyon) au cours de recherches sur les alcools, intoxicant des poissons à l'exemple du professeur Richet, essaye d'appliquer la même méthode à l'étude de la toxicité urinaire.

Pour étudier le degré de toxicité d'une urine Lesieur y place quelques poissons de même espèce et de même dimension, la plupart présentant les mêmes symptômes meurent à peu près dans le même temps et, suivant les temps obtenus, en conclut que l'urine est plus ou moins toxique.

Les résultats qu'ont mis en évidence les recherches de Lesieur sont absolument superposables à ceux de Bouchard. Une urine tuant un kilog. d'animal à la dose de 45 cc. tue le poisson en 5 minutes, de même 20 cc. d'une urine tuant un kilog. d'animal, tue le poisson en 2 minutes $\frac{1}{2}$.

Jacques Carles et Toucet, en 1909, vérifiant la méthode : « sur 30 sujets d'âge divers et atteints d'affections les plus « variées les constatations que nous avons pu faire sont entiè- « rement confirmatives des faits qu'avait mis en évidence « la recherche de la toxicité urinaire par l'ancienne méthode « du professeur Bouchard ; elles démontrent par conséquent

« toute la valeur et l'utilité pratique du procédé si simple « de Lesieur. »

Wanda-Koulschowky en 1909 étudie par ce procédé la toxicité des hypnotiques et de l'urine sur l'*amirus nébulose* ou poisson-chat. Il obtient des résultats qui concordent avec ceux des auteurs précédents.

Lopez Lomba à son tour étudie les réactions de l'épinoche en présence de divers alcaloïdes.

Une autre méthode fondée sur l'application du procédé des dilutions opalescentes de Chibret a été envisagée par Chibret, Michaud, Milliet de Clermont-Ferrand, pour l'examen qualificatif des urines et des albumines urinaires. Le réactif de Bouchardat, modifié par Chibret et Izarn est devenu entre leurs mains : « un réactif extrasensible de presque toutes les formes cliniques complexes de la matière azotée vivante et des alcaloïdes végétaux et animaux. » La méthode consiste à déterminer après addition du réactif le coefficient de dilution du liquide à examiner (l'urine) favorable au développement d'une légère opalescence. Les variations du degré de dilution permettent de différencier des substances complexes alors qu'elles ont la même constitution chimique. Cette méthode donne des résultats remarquables sur la valeur toxique des albuminuries et permet dans les albuminuries infectieuses de poser un pronostic quasi mathématique (Epreuves faites en 1898, à l'Hôpital Saint-Antoine, en présence des Professeurs Bar et Armand Gauthier).

On peut se demander pourquoi après d'aussi bons résultats ces études n'ont pas été continuées.

En 1904, M. G. Billard et Dieulafé montrèrent qu'il y avait un rapport constant entre la toxicité, la viscosité et la tension superficielle des alcools, que la toxicité d'un alcool est d'autant plus grande que la tension superficielle est plus faible et que la durée d'intoxication est d'autant plus longue que la viscosité est plus grande.

Cette conception du rôle de la tension superficielle dans la toxicité des alcools amena par la suite M. G. Billard à rechercher en collaboration avec M. G. Perrin si la toxicité des urines n'avait point de rapports avec leur tension superfi-

cielle. Les faits furent en faveur de cette hypothèse de travail (1).

Ces auteurs n'ont pas établi une loi, mais ils ont bien montré cependant par des vérifications nombreuses que la tension superficielle des urines est d'autant plus faible que la toxicité est plus élevée. Cette méthode quoique non biologique est cependant capable de donner des directives importantes dans l'appréciation de la toxicité, si des corps tels que le chloroforme ou des alcaloïdes capables de modifier cette tension n'ont pas été administrés au malade.

Dans le travail le plus récent qui, à notre connaissance ait paru sur la recherche de la toxicité urinaire, Pierson, de Nancy, 1922, en comparant la méthode de Lesieur et celle de M. G. Billard et M. G. Perrin, trouve : « que la méthode de Billard et Perrin est peut-être inférieure en précision à celle de Lesieur, mais qu'elle est susceptible comme celle-ci de donner des indications intéressantes ».

A notre avis, ces deux méthodes, par leur simplicité, peuvent être rapprochées l'une de l'autre.

Cependant si la méthode de MM. G. Billard et G. Perrin, au cours de quelques affections n'est pas en concordance avec la toxicité, elle n'en reste pas moins une méthode simple ; pratique, réellement clinique, pouvant rapidement indiquer d'une façon très suffisante la valeur plus ou moins grande de la toxicité urinaire.

Le poisson est un réactif excellent de la toxicité urinaire. Mais lapins et poissons sont des animaux élevés dans la série chez lesquels les réactions du système nerveux central jouent le rôle le plus important et sont le plus souvent facteur essentiel de la mort ; le facteur personnel intervient encore trop et peut fausser les résultats.

De plus, la mort n'est pas un criterium absolu dans la mesure et la comparaison des toxicités.

A l'heure actuelle il est bien établi que chez les êtres

---

(1) C. F. Thèse de G. Perrin, Thèse de Teillot, faites au laboratoire de physiologie du professeur Billard.

pluricellulaires, les poisons ont une action élective sur tel ou tel tissu. Si la strychnine est un des poisons les plus violents du système nerveux, la vératrine est le poison du muscle, la nicotine celui du sympathique. Les divers toxiques localisant leur action sur des tissus prédisposés, produisent la mort par des mécanismes différents. L'arrêt du cœur, l'asphyxie, les paralysies totales du système nerveux produisent toujours la mort, mais ces différentes formes de mort ne sont pas comparables entre elles. Les doses de poison suivant la sensibilité plus ou moins grande du système sur lequel ils se fixent sont essentiellement variables. Si la strychnine tue la grenouille à la dose de 0,00005 gr., la muscarine arrête le cœur à la dose de 0,0001. Suivant la prépondérance d'un système tissulaire sur un autre, suivant la fixation élective du poison, l'on aura des résultats variables et non comparables. Des conclusions basées sur ces doses seraient évidemment entachées d'erreur.

« Le corps d'un animal de même que le corps d'une plante « dit Milne-Edwards est une association de parties qui ont « chacune leur vie propre, qui sont à leur tour autant d'asso- « ciations d'éléments organisés et qui constituent ce qu'on « appelle des « organites », ce sont des individus physiolo- « giques unis entre eux pour constituer l'individu zoologi- « que ou botanique, mais ayant une indépendance plus ou « moins grande, une sorte de personnalité. »

Dans un organisme, chacun des tissus vit d'une vie presque propre, et chacun d'eux peut éprouver des modifications particulières dont les autres sont exempts. C'est ainsi que certaines infections rhumatismales peuvent frapper par exemple, simultanément toutes les séreuses, c'est ainsi que certaines maladies envahissent avec élection les tissus d'un même ordre. Dans les organismes les plus élevés comme dans les plus humbles, ils conservent leur individualité.

Cependant cette individualité va croissante à mesure que l'on descend dans la série animale, l'interdépendance entre les différents systèmes est de plus en plus marquée à mesure que l'on s'élève. Ainsi donc il nous semble que plus l'individualité sera marquée, plus précise, pourra être l'étude d'un poison agissant sur un système donné. L'être inférieur dans la série

nous paraît pouvoir présenter des réactions dissociées et par là une bien plus grande sensibilité.

La durée d'intoxication latente est loin d'être égale pour toutes les substances toxiques, l'affinité des tissus variant dans de larges limites. Si une substance, tels les poisons microbiens exigent plusieurs heures voire même plusieurs jours pour manifester son activité ; d'autres ont une action presque instantanée. Bien plus, si chez l'animal en expérimentation le poison ne trouve pas son tissu à action élective, ainsi que nous l'avons bien observé chez un être inférieur, la daphnie, l'animal ne sera pas gêné dans ses phénomènes vitaux et continuera une vie normale dans un milieu cependant hypertoxique pour un autre animal.

Sur les conseils de M. G. Billard, qui avait déjà employé « daphnia pulex » en tant que réactif biologique, attiré par l'abandon à peu près complet de l'étude de la toxicité urinaire, nous avons étudié spécialement les réactions de ce petit crustacé en présence des urines, et les rapports qui pouvaient exister entre la tension superficielle d'urines normales et pathologiques et la survie des daphnies.

Nos premiers résultats font l'objet de ce travail.

LA DAPHNIE

(Daphnia Pulex)

Pour simplifier les méthodes de recherche de la toxicité urinaire, nous avons pris pour animal réactif, un être inférieur de la série, très répandu, la daphnie : crustacé de la sous-classe des cladocères, elle abonde dans nos eaux et entre pour une large part dans la masse du plankton de nos lacs.

Le corps entouré d'un test, comprimé latéralement, est pourvu d'antennes natatoires et de quatre paires de rames. C'est un être pélagique se déplaçant sans cesse dans la masse lacustre.

Les espèces en sont multiples : Daphnia schoefferi, Daphnia magna, Daphnia psittacea, Daphnia pulex, Daphnia obtusa, Daphnia longispina, Daphnia hyalina, Daphnia galeata.

Aussi pour éliminer dans la mesure du possible les différences de résistance vitale, inhérentes aux différentes espèces, nous avons isolé la variété : daphnia pulex.

Au laboratoire, dans des bacs en verre, elle vit et multiplie rapidement dans un milieu aqueux où vivent de nombreuses algues (*Scenedesmus quadricanda, scenedesmus obliquus Raphidium élongatum*).

La présence de poissons, d'anodontes, de têtards, alimentant l'eau en matières albuminoïdes par leurs déjections, favorise grandement le développement de la flore et indirectement celui des colonies.

Le milieu étant à peu près constant, la résistance des animaux est toujours à peu près semblable.

Pour une expérience sept ou huit daphnies sont nécessaires.

Pour éviter des lésions d'ordre traumatique, qui provoquant une mort prématurée, pourraient fausser les résultats, elles sont aspirées le moins brutalement possible dans une pipette à extrémité rodée. Puis, lentement, l'extrémité de la pipette reposant sur le doigt, on laisse égoutter l'eau jusqu'à 0 ^{cm3} 25, afin d'éviter l'addition d'eau au liquide toxique à examiner.

Un trait sur le verre permet, au cours des différentes aspirations, de s'arrêter toujours au même niveau et d'introduire une quantité pertubatrice toujours constante.

Le liquide à examiner est contenu dans un tube à essai. Pour obtenir une température à peu près constante, absolument indispensable : 15°, celle du laboratoire, le tube est placé dans un grand verre à pied plein d'eau à 15°. Ce dispositif permet en outre d'observer avec plus de facilité les daphnies arrivant au fond du tube à essai. La gêne produite par l'épaisseur du verre au bas du tube est évitée par ce simple dispositif.

Les daphnies sont animées d'une perpétuel mouvement de va et vient. Par la force de leurs rames et antennes natatoires, elles s'élèvent brusquement par bonds successifs, chaque bond est marqué à sa fin par un temps de repos. Les rames immobiles, elles se laissent légèrement retomber pour s'élever de nouveau avec la même brusquerie. Ces mouvements se reproduisent sans cesse ; ces détentes perpétuelles leur ont du reste valu le nom de puces d'eau.

La Daphnie, Réactif biologique

Une longue expérimentation préalable nous a montré la valeur de la daphnie en tant que réactif. Elle réagit d'une façon très nette et constante aux produits biologiques toxiques de l'organisme.

Sa petitesse permet d'utiliser des milieux d'un volume très restreint. Si 40, 100, 200 cc. ou plus sont nécessaires pour obtenir une intoxication du lapin ou d'un poisson, un à 2 cc. peuvent à la rigueur suffire.

Ses réactions de défense vitale permettent d'observer les phases successives de l'intoxication. Et rien ne montre mieux sa sensibilité que l'étude de ses réactions dans une urine du jour et dans une urine de la nuit.

Toutefois, plus encore peut-être que pour les animaux supérieurs, l'action élective des poisons intervient elle pourra ne présenter aucune réaction en présence de certains alcaloïdes, par exemple, à des doses hypertoxiques pour un autre animal. Elle a survécu plusieurs heures dans des solutions d'aconitine au 1/100e, elle a été tuée rapidement par des solutions de nicotine au 1/3000e, résultat explicable par la prédominence du système sympathique et le peu de développement du système nerveux central.

La Daphnie dans les urines normales

Son mode de défense dans :

1. Urines du matin : 9 heures.
2. Urines du soir : 20 heures.

Les daphnies sont introduites dans un tube à essai de 25$^{c/m}$ de hauteur contenant 20 $^{c/m}$ d'urine normale à 15°.

URINE DU MATIN	URINE DU SOIR
1re *minute.* — Les daphnies restent au fond, puis s'élèvent par bonds jusqu'à 1 ou 2$^{c/m}$. Les mouvements sont normaux.	Les daphnies restent au fond. Mouvements normaux.
2e *minute.* — Elles montent jusqu'à 3$^{c/m}$.	Elles s'élèvent jusqu'à 3$^{c/m}$. Les mouvements sont vifs.
3e *minute.* — Elles s'élèvent jusqu'à 4$^{c/m}$. Les mouvements s'accélèrent et deviennent plus brusques.	Une remonte à la surface, les autres restent au quart inférieur.
4e *minute.* — Les daphnies s'élèvent jusqu'à 8$^{c/m}$. Elles montent et descendent agitées.	Mouvements désordonnés.
5e *minute.* — Id.	Mouvements giratoires sur place très vifs.
6e *minute.* — Elles s'élèvent jusqu'à 10$^{c/m}$.	Agitation très vive, loopings 3 tombent au fond et s'agitent sur place.

7e *minute.* — Très agitées elles s'élèvent peu à peu à la surface.

Les daphnies restées dans la masse ont des mouvements giratoires peu étendus, bonds très courts ou plutôt simples secousses. 2 de celles du fond remontent à 3c/m.

8e *minute.* — S'agitent de plus en plus à la surface cherchant à fuir.

Tombent toutes au fond et s'agitent sur place.

9e *minute.* — Plusieurs descendent brusquement jusqu'à 9c/m, mais remontent aussitôt.

Tous les mouvements cessent, antennes complètement repliées.

10e *minute.* — Elles restent en surface, tourbillonnent rapidement.

Sous le microscope on note quelques secousses convulsives pendant une $\frac{1}{2}$ minute.

11e *minute.* — Id.

Les rames et les antennes sont collées au corps. Les yeux sont immobiles, le cœur continue à battre péniblement.

Il s'arrête en systole à la 19e minute.

12e *minute.* — Elles descendent lentement jusqu'au fond en tournoyant mais remontent de suite à la surface.

13e *minute.* — Elles tourbillonnent dans 2 ou 3c/m, puis vont brusquement à la surface.

14e *minute.* — Tourbillonnent à la surface.

15e *minute.* — Elles redescendent à 6c/m et remontent de

suite à la surface. Les antennes commencent à se replier.

16e *minute.* — Sans mouvements, paralysées elles descendent une à une au fond les antennes repliées sur le corps.

17e *minute.* — Elles s'agitent un peu sur le fond, rampant tantôt sur un côté, tantôt sur l'autre. Enfin elles s'immobilisent.

L'examen à faible grossissement montre les rames étalées, les antennes repliées, les yeux immobiles, le cœur bat encore, les groupements systoliques sont nombreux.

A la 28e minute le cœur cesse de battre.

Quel moment choisir comme terme de l'action toxique ?

Ainsi que nous venons de le voir, une daphnie paralysée à la 19e minute à des mouvements cardiaques pendant 11 minutes encore. Une autre paralysée à la 9e minute en manifeste encore pendant 10 minutes. La mort arrête donc les différents organes pour enfin immobiliser le cœur : le système locomoteur s'arrête le premier, les yeux s'immobilisent, le tube digestif cesse peu à peu ses mouvements, et enfin le cœur s'arrête. Quel de ces moments, dans l'observation clinique, doit-on choisir comme terme de la survie ?

L'observation microscopique de l'arrêt du cœur ? elle est bien difficile en pratique pour des expériences simultanées.

L'arrêt des mouvements natatoires et par suite la chute au fond du tube, sont d'une observation plus facile. Aussi choisirons-nous ce phénomène comme terme de comparaison.

Il est donc entendu qu'au point de vue observation clinique le terme de la survie sera noté au moment où survient la paralysie des membres rameurs, au moment où la daphnie cesse ses évolutions natatoires et ne peut plus remonter au sein du liquide.

Nous prendrons comme chiffre de survie définitif la survie moyenne de 7 ou 8 daphnies, sans tenir compte de rares morts prématurées dues probablement à des causes individuelles et où la toxicité du liquide n'intervient pas.

Recherches d'ensemble sur les urines de sujets normaux

Il est bien évident que pour étudier la toxicité des urines au cours des maladies, il importe que nous étudions d'abord des urines non pathologiques, afin d'obtenir un terme de comparaison.

Les recherches sur les urines normales ont été faites sur celles d'étudiants ayant toutes les apparences de la santé.

Dans une première série d'épreuves, nous avons voulu nous assurer que les daphnies ne présentent pas entre elles des écarts remarquables de survie pour une urine donnée.

Lorsqu'on pêche ces petits crustacés dans le bac d'élevage, on saisit fréquemment des animaux de taille, d'âge, de sexe différents. Il importait donc avant tout de voir s'il existait de grandes différences de résistance entre ces divers sujets.

M. G. Billard a déjà écrit en reprenant une conception de Le Dantec que les colonies d'animalcules peuvent être considérées comme formant une individualité, c'est-à-dire que lorsque les modifications du milieu deviennent nocives pour l'un des membres de la colonie, la colonie entière doit souffrir à peu près au même point que l'individu pris dans son individualité.

Si nous pêchons un petit lot comprenant des daphnies femelles, des daphnies mâles, des daphnies éphipiées, des daphnies avec leur œuf d'hiver, des daphnies jeunes et que nous les introduisions dans une urine, nous constatons que la survie donne des valeurs très rapprochées pour chaque individu et permet d'obtenir facilement une moyenne d'ensemble.

Nous citons au hasard les résultats suivants pris au cours d'essais sur des urines différentes et avec des daphnies prises au hasard dans la cuve d'élevage.

Nous avons noté les temps de survie de chaque daphnie :

1° urine	Daphnie	1	Survie	15 m.
(peu toxique)	»	2	»	16 m.
	»	3	»	16,30
	»	4	»	17
	»	5	»	17,20
2° urine				
(moyennement toxique)	»	1	»	10,—
	»	2	»	10,30
	»	3	»	10,35
	»	4	»	10,45
	»	5	»	15,50
3° urine				
(très toxique)	»	1	»	7,—
	»	2	»	7,5
	»	3	»	7,15
	»	4	»	7,20
	»	5	»	7,30

Si nous considérons les chiffres ci-dessus, nous voyons que les écarts sont :

140 secondes pour les urines très peu toxiques.
50 » » » » moyennement toxiques.
30 » » » » très toxiques.

soit comparés à la moyenne des survies des écarts de $\frac{1}{7}$ pour les premières, $\frac{1}{13}$ pour les secondes et $\frac{1}{15}$ pour les denières, c'est-à-dire que les écarts diminuent à mesure qu'augmente la toxicité du milieu.

Dans nos expériences biologiques portant sur un très grand nombre d'urines, nous pensons pouvoir affirmer que ces écarts ne peuvent pas nuire à une estimation suffisamment précise.

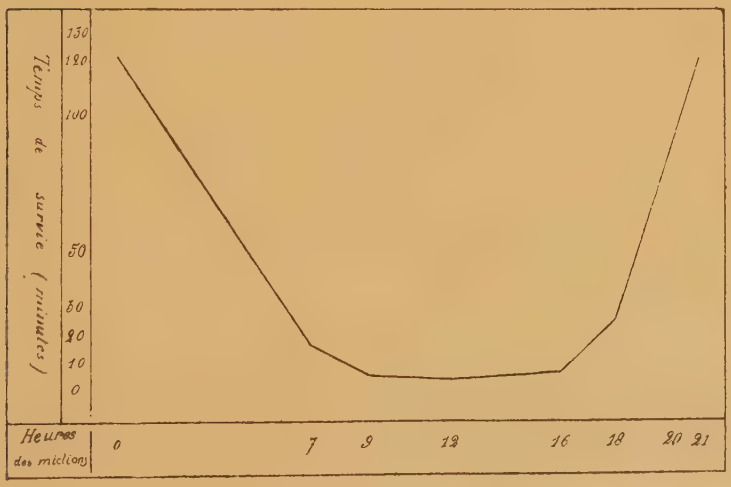
Il est certain que sur des animaux de grande taille l'on n'arrive pas à une estimation aussi précise. En effet, M. Balthazard, même après toutes les corrections nécessaires, en opérant sur le lapin, estime que les erreurs ne sont pas supérieures à $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{4}$. Sans aucune correction, nous arrivons à des écarts beaucoup plus réduits : $\frac{1}{7}$, $\frac{1}{13}$, $\frac{1}{15}$.

Sans rapporter les résultats des multiples expériences faites au cours de trois années, nous croyons pouvoir induire que la toxicité urinaire peut être appréciée par les daphnies d'une manière très précise.

Toxicité urinaire au cours d'un nyctémère

Au cours d'un nyctémère nous avons recherché par des mesures très rapprochées qu'elles pouvaient être les variations de la toxicité urinaire.

Nous avons opéré sur nos propres urines, afin d'éliminer toutes les causes d'erreurs provenant de sujets dont nous n'aurions pu contrôler avec certitude l'alimentation et surtout les boissons (Etat de veille jusqu'à 0''.



Rapports entre la concentration et l'action toxique

Parmi les résultats obtenus, nous choisirons un exemple : Urine de P., étudiant en médecine, 1re miction du matin.

Avec cette urine la survie des daphnies est de 6 minutes.

C'est donc une urine très toxique.

Nous avons dilué successivement :

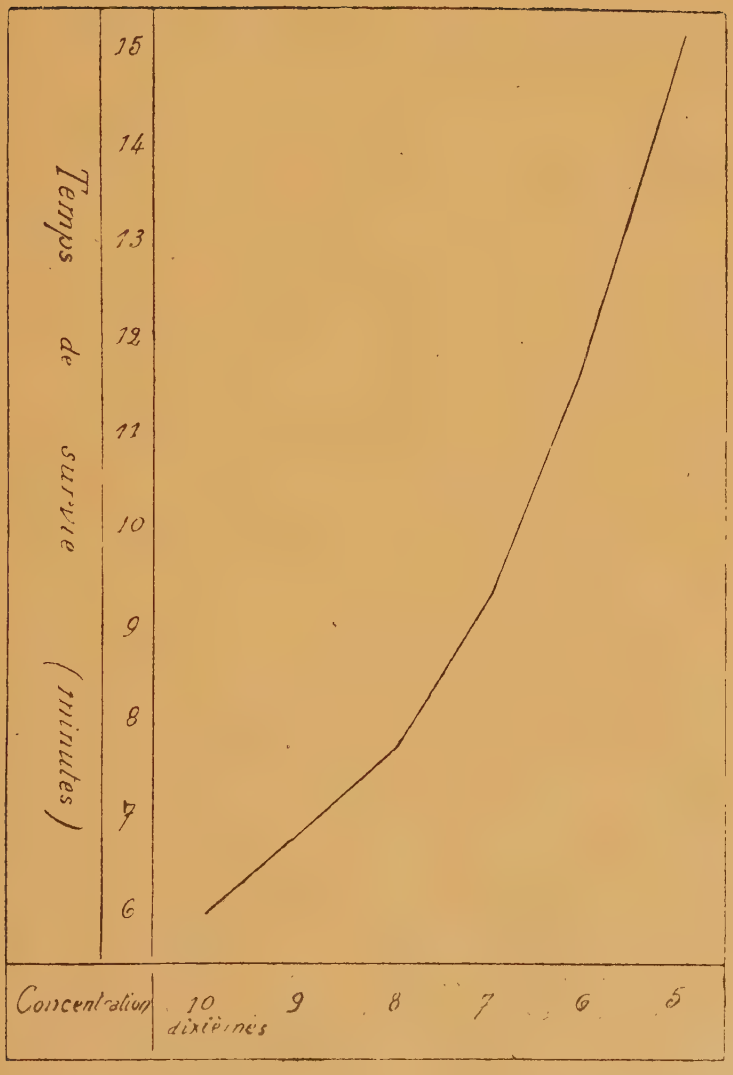
à 9/10	eau 1 urine 9	Survie	6 m 51 s
8/10		»	7, 45
7/10		»	9, 20
6/10		»	11, 50
5/10		»	15,

Si nous relevons ces résultats sur un graphique où les survies sont inscrites en ordonnées et les dilutions en abscisses, nous obtenons la courbe ci-dessous tendant vers l'infini, courbe que montre bien la régularité des réactions de la Daphnie dans des urines progressivement diluées.

Cette courbe indique que la toxicité pour la daphnie n'est pas d'une manière absolue inversement proportionnelle à la dilution. Mais que la daphnie réactif biologique, se défend suivant un mode physiologique qui ne pourra se traduire que par une courbe. Il paraitrait même étrange qu'il en fût autrement. Cette courbe obtenue, M. G. Billard l'a nommée *courbe de résistance vitale*.

Il nous a paru que le même proocédé pourrait être employé pour obtenir la valeur toxique d'une urine quelconque d'après la survie des daphnies dans cette urine.

Ici dans le cas des urines diluées, la valeur relevée en abscisse est celle des dilutions. Quelles valeurs pourrait-on rappor-



ter sur cette ligne pour une courbe générale de toxicité pouvant s'appliquer à toutes les urines ?

Sera-ce le volume des urines par émission ? la densité ? l'intensité de la coloration ? le point cryoscopique ? etc...

En un mot, quel pouvait être le facteur physique facilement appréciable que nous pouvions inscrire sur la ligne des abscisses.

M. G. Billard rappelant ses recherches antérieures avec Dieulafé sur les alcools, avec M. G. Perrin sur les urines, nous a proposé le facteur physique : tension superficielle que nous avons adopté.

La courbe de résistance normale

Tension superficielle des urines

La masse d'un liquide se présente comme s'il existait une membrane élastique tendue enveloppant toute cette masse et offrant une certaine résistance à la rupture. L'état de tension est la résistance à la rupture de la couche superficielle d'un liquide, il dépend de la nature du liquide. Cette résistance constante dans toutes les directions que l'on peut choisir à la surface, considérée sur une longueur de $1^{m/m}$ et évaluée en mg. a reçu le nom de : *Tension superficielle.*

La tension superficielle ainsi définie est une constante physique spécifique au même titre que la densité, la chaleur spécifique, etc...

La tension superficielle qui existe à la surface d'un liquide donne naissance à une composante normale à cette même surface. L'analyse des phénomènes a permis d'attribuer à cette composante normale N évaluée par unité de surface la valeur qui résulte de la formule.

$$N = F \left(\frac{1}{R} + \frac{1}{R'} \right)$$

dans laquelle F égale tension superficielle (T.S) du liquide. R et R' les rayons de courbure principaux où l'on considère la composante normale, si la surface est sphérique

$$R = R' \text{ et N devient } \qquad N = \frac{2\,F}{R}$$

Lorsqu'un liquide contenu dans un tube vertical à extrémité capillaire tend à s'écouler, il se forme un ménisque convexe sur chaque point duquel s'exerce une force composante normale égale à $\frac{2\,F}{R}$ par unité de surface. En outre, normalement transmise à cette surface s'exercera :

1° Une pression hydrostatique h. d. (h hauteur du liquide, d. sa densité).

2° La composante normale $\frac{2F}{R}$ due à la courbure de la surface libre dont l'effet R se retranchera de la pression h d.

Si par suite de l'accroissement du ménisque on a, à un moment donné :

$$\frac{2F}{R} = h\,d - \frac{2F}{R'}$$

le liquide ne s'écoulera pas. Si cette condition n'est jamais atteinte du fait de la rupture de la couche superficielle de tension F, une goutte se détache. La rupture se produira en une région étranglée de rayon r : A ce moment on peut écrire :

$$p = 2\,\pi\,r\,F \qquad (p = \text{poids d'une goutte})$$

Si un autre liquide de tension superficielle F' s'accumule dans le même tube, le poids p' de la goutte sera égal à :

$$p' = 2\,\pi\,r\,F',$$

Des égalités précédentes on tire :

(1) $$\frac{p}{p'} = \frac{F}{F'}$$

Connaissant la valeur de p' et F', il sera facile de déduire F.

En effet, F' = tension superficielle étalon de l'eau = 7mg5, soit 100 gouttes, le volume d'eau V du tube capillaire.

Soit n le nombre de gouttes du liquide à examiner donné par le même volume de ce liquide dans le tube.

Soit d la densité de ce liquide, on aura :

$$n\,p' = V\,d.$$

d'ou $$p' = \frac{V\,d}{n}$$

On a $$V = 100$$

De la relation (1) on tire :

(2) $$F = 7{,}5\,\frac{100\,d}{n}$$

formule qui donnera la tension superficielle du liquide à examiner.

La technique à employer est des plus simples, l'instrumentation des plus réduites.

1 pipette de Duclaux donnant 100 gouttes pour 5 cc. à 15°.
1 densimètre à urine.
1 thermomètre.

5 cc. d'urine filtrée à 15° sont aspirés dans la pipette fixée sur un support.

Il suffit de compter le nombre de gouttes n que donne l'écoulement sans pression de cette quantité d'urine, de prendre la densité d de cette urine.

L'on a en 2 minutes les chiffres permettant par la formule (2) de calculer la tension superficielle.

La tension superficielle des urines a été étudiée par de nombreux auteurs, les sels minéraux l'élèvent, les substances organiques l'abaissent. De même l'abaissent les toxines, les alcaloïdes et les produits encore inconnus qui probablement entrent dans la composition de l'urine et causent en partie sa toxicité.

(Musculus 1864, Hay 1866, Cluzet et Frenkel, Chauffard et Gouraud, Beddard et Penbrey, Martin, Amann, G. Billard et Dieulafé, G. Billard et G. Perrin, W. Donnan et P. Donnan).

Les rapports entre la toxicité urinaire et la tension superficielle ont été, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, mis en lumière par les travaux de M. G. Billard et M. G. Perrin.

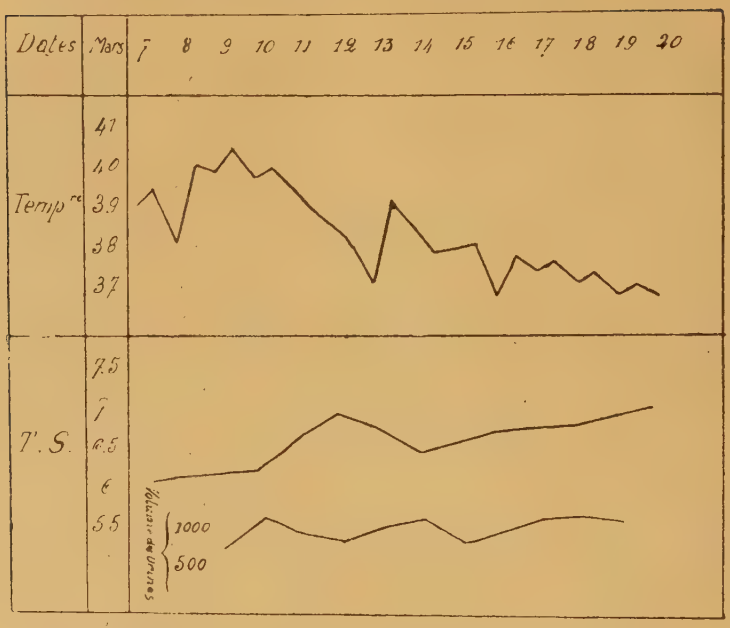
Ces auteurs ont montré que la tension superficielle des urines est en raison inverse de leur toxicité. Cette tension varie entre 4 mg 7 et 7 mg 45.

Si, en clinique, on ne recherche pas la toxicité urinaire par le calcul de la tension superficielle, c'est probablement à notre avis, que le mot de tension superficielle éveille l'idée de mesures compliquées, il est cependant bien moins long de mesurer et calculer la T. S. des urines d'un malade au moyen de la pipette de Duclaux, que de prendre sa tension artérielle ou même sa température.

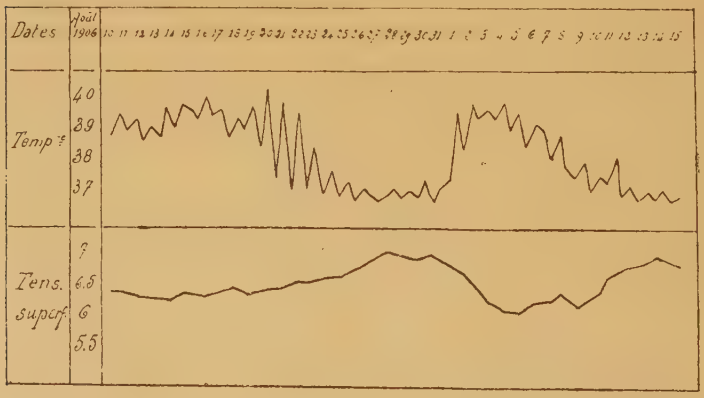
Quoique ne donnant pas toujours, ainsi que nous le montrerons plus loin, la valeur réelle de la toxicité urinaire, elle peut donner des résultats d'une valeur très estimable.

Du reste, un simple examen des courbes ci-jointes permettra de voir le parallélisme remarquable entre la température du malade et la tension superficielle de ses urines.

1° courbe obtenue au cours d'une grippe (1).

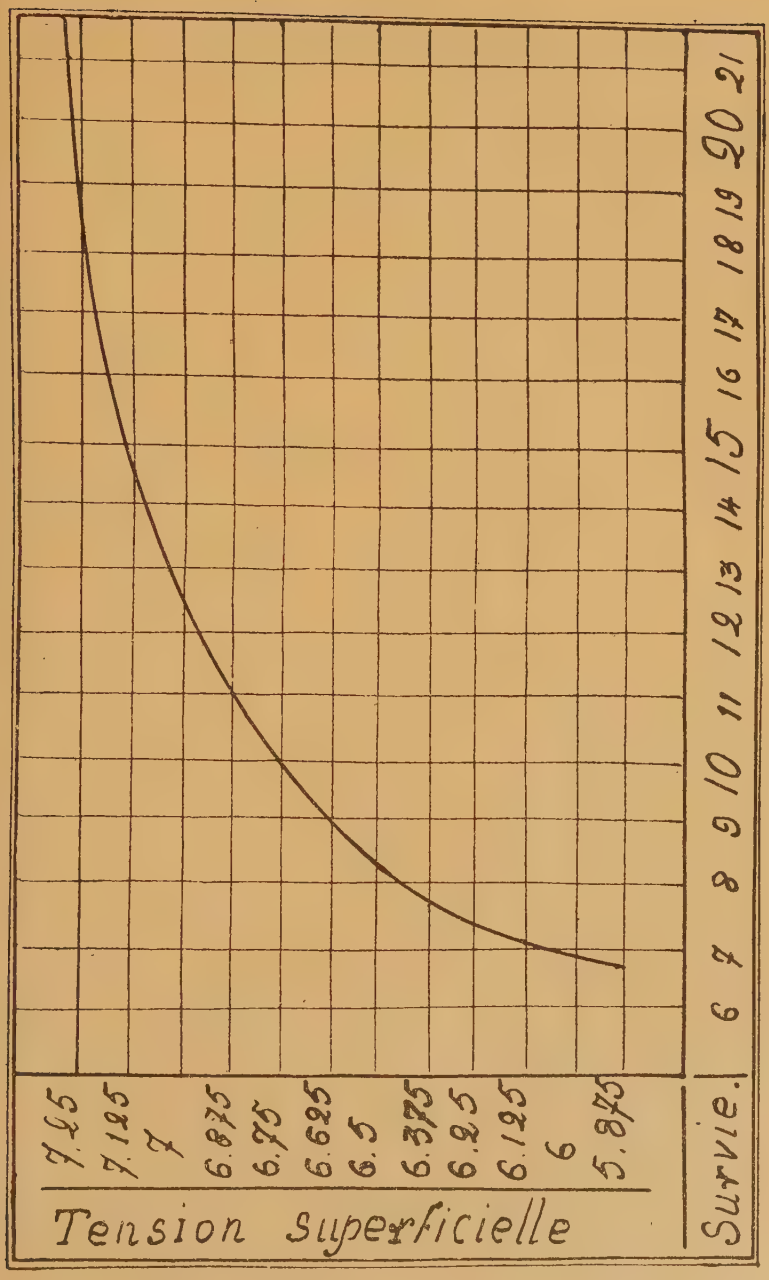


2° courbe obtenue au cours d'une typhoïde (2).



(1) et (2), d'après les thèses de M. G. Perrin (Lyon 1906) et Teillot (1907).

Sur la 1re courbe, nous avons indiqué par un graphique, les volumes d'urine pour montrer que les variations de T. S. ne traduisait pas les variations de la concentration urinaire. Objection qu'il serait possible de faire.


Tension superficielle
7.25
7.125
7
6.875
6.75
6.625
6.5
6.375
6.25
6.125
6
5.875
Survie.
6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Voilà donc une autre facteur physique de l'urine, facilement appréciable et mensurable : la tension superficielle.

Si nous portons en ordonnée les moyennes des temps de survie des daphnies et en abscisse les valeurs de la tension superficielle, on obtient une courbe très comparable à la courbe de résistance des daphnies dans les dilutions d'urine. Cette courbe sera *la Courbe de résistance normale.*

Voici d'ailleurs les moyennes des résultats qui ont permis de l'établir.

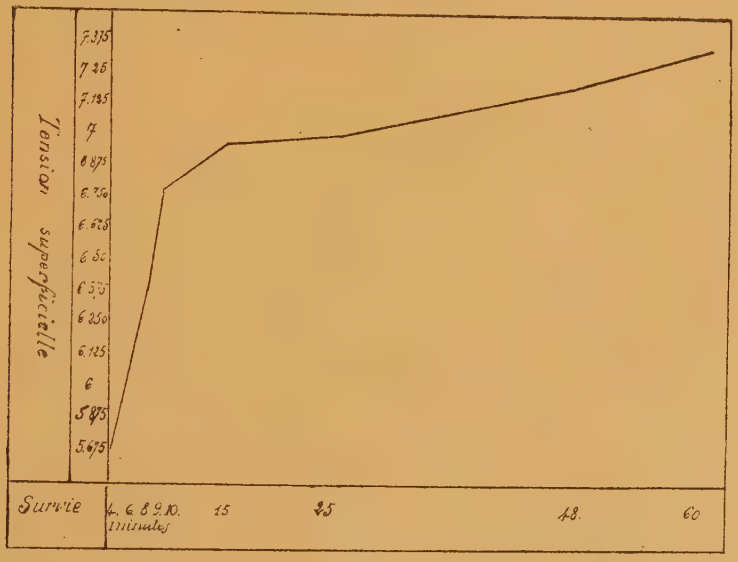
TENSIONS	SURVIE	MOYENNE des tensions	MOYENNE des survies
5mg8 à 6mg	6m30s à 7,	5,9	6m45s
6, à 6, 25	7, à 7, 30	6,125	7, 15
6, 25 à 6, 50	7, à 8,	6,375	7, 30
6, 50 à 6, 75	8, à 10	6,625	9,
6, 75 à 7,	10 à 12	6,875	11,
7, à 7, 25	12 à 17	7,125	14, 30
7, 25 à 7, 30	17 à 25	7,275	21,

Dans un total de près de 200 expériences sur des urines différentes, il est à remarquer que les écarts de survie des daphnies d'une même expérience restent sensiblement les mêmes que les écarts constatés dans les expériences citées plus haut sur *une* urine non toxique, *une* urine moyennement toxique, et *une* urine peu toxique. Nous pouvons en conclure que la daphnie est bien un excellent réactif biologique dans la recherche de la toxicité et qu'il nous donne des résultats constants.

Donc, d'après les moyennes ci-dessus obtenues avec de l'urine normale T.S. = 6mg5, la survie moyenne est d'environ 8m, dans une urine à T.S. = 7, la survie moyenne sera de 12 à 13m. Si dans une expérience les chiffres de la survie s'écartent de ceux de la courbe, nous dirons que cette urine est plus

ou moins hypertoxique ou hypotoxique, suivant l'importance de cet écart.

Cette courbe établie par M. G. Billard, nous avons avec lui recherché les similitudes qu'elle pourrait présenter avec la courbe qu'il nous a été possible d'obtenir avec les chiffres donnés par M. Pierson, de Nancy, chiffres non classés et coordonnés, lors de ses expériences avec les poissons en tant que réactif biologique.



On remarquera la similitude très apparente des deux courbes quoique celle que nous avons obtenue avec les chiffres de M. Pierson, ne porte que sur un nombre très restreint d'expériences (onze). Les angles vifs sont dus aux réactions individuelles, alors que dans la nôtre ces réactions disparaissent dans la masse des expériences.

En partant de ces moyennes établies sur des urines normales, nous avons pu étudier la variation de la toxicité des urines au cours de diverses maladies.

Toxicité des urines au cours des albuminuries

Ce qui nous a toujours frappé au cours de nos épreuves sur les urines albuminuriques, c'est l'hypotoxicité de celles-ci par rapport aux chiffres que donne la courbe normale.

On peut très bien concevoir que cette toxicité soit diminuée dans les vieilles néphrites azotémiques avec traces d'albuminurie. Le rein lésé élimine mal les poisons de l'organisme, ainsi qu'en témoigne l'azotémie ; mais il est surprenant au cours d'une affection aiguë de voir ces urines concentrées qui apparemment devraient être hypertoxiques, nous présenter des épreuves qui tendraient à les faire classer parmi les urines hypotoxiques.

Or, ici la T.S. semble nous indiquer par son chiffre très bas une toxicité très grande, tandis que la survie des daphnies dépasse de beaucoup les temps que semblaient faire prévoir les données du facteur physique. Nous choisirons quelques exemples.

Deux malades entrent à la même date (11 et 12 novembre 1922) dans le service hospitalier de M. G. Billard dont nous étions l'interne. Ils présentent tous les deux une broncho-pneumonie grippale presque au début, tous deux ont à l'entrée une température de 40°.

Les premières urines du matin nous donnent chez le premier une T.S. de 5'85 avec une survie de 6^{mm}, pour le second une T.S. de 6,03 sensiblement égale à la précédente, mais la survie est de 18 minutes. Si nous nous reportons à la courbe de résistance normale, nous verrons que les urines du premier malade concordent avec la normale, celles du second s'en écartent et la survie devrait correspondre à une T.S. de 7,35. Elles paraissent donc très hypotoxiques.

Il est certain que s'il en était ainsi, l'état du malade pourrait être considéré comme alarmant : son rein n'éliminant

presque plus les déchets, les poisons de sa défense vitale, la T.S. nous aurait induit en erreur.

Au cours de l'évolution de la maladie nous avons toujours constaté cet écart entre les données de la T.S. et celles de la survie. Or, cette évolution a été semblable chez les deux malades. La température est tombée à 37,5 au 10° jour chez le premier et au 9e jour chez le second.

Quelles peuvent être les causes de cette apparente perturbation de nos résultats ?

M. G. Billard et nous, avons publié une note à la Société de Biologie (15 janvier 1926) dans laquelle il est dit :

« C'est en nous référant à cette courbe que nous avons étudié les variations de la toxicité urinaire dans certaines maladies déterminant l'apparition d'urines que nous appellerons « pathologiques en soi », car nous concevons très bien qu'au cours d'une maladie aiguë, un rein très sain puisse éliminer les déchets habituels plus les produits toxiques provenant des réactions de défense de l'organisme suivant le mode de la courbe normale, ces urines appartiendront à un type d'élimination normale dans un cas pathologique : elles ne seront pas pathologiques en soi. Mais, lorsque la cellule rénale sera lésée, soit parce que fragilisée antérieurement, soit du fait de la prolongation d'élimination de substances nocives, la toxicité urinaire ne correspondra plus au type de la courbe normale. Cette urine sera devenue pathologique et nos épreuves traduiront, si l'on peut dire, la souffrance des éléments du rein. Ce rein filtrera moins bien, les urines deviendront presque toujours moins toxiques, soit réellement, soit en apparence ».

L'évolution de la maladie ayant été semblable chez nos deux malades, la toxicité réelle paraît avoir été indiquée par la T.S., alors que la survie des daphnies semble indiquer une toxicité moins grande. Un fait anormal ou un événement anormal a du intervenir. En effet, l'analyse des urines du second malade indique que celles-ci contiennent 4 gr 95 d'albumine par litre, dosée par la méthode d'Esbach, alors que les urines du premier n'en présentent pas de traces.

La présence de l'albumine ne serait-elle pas la cause de cette perturbation ? Pour nous en assurer, nous ajoutons 5 gouttes

de sérum de cheval (en l'espèce, 5 gouttes de sérum antidiphtérique) à 10 cc. d'urine du premier malade. Nous constatons alors que la T.S. n'a pas été modifiée d'une façon appréciable, mais que la survie des daphnies qui était de 8 m. avant l'addition d'albumine, s'est élevée à 11 m. De même l'addition de blanc d'œuf augmente la survie jusqu'à 13 m. sans que pour cela la T.S. du liquide soit sensiblement modifiée.

Il nous paraît difficile de savoir par quel mécanisme l'albumine paraît protéger la daphnie contre l'intoxication.

Lopez Lomba a longuement insisté dans sa thèse sur le fait que les poissons plongés dans un milieu toxique se défendent en sécrétant du mucus qui semble les protéger. L'analogie est évidente. L'albumine protège la daphnie contre la pénétration des produits toxiques ou tout au moins tend à la retarder. De même en tenant compte de ces considérations, il pourrait être possible que la filtration d'albumine à travers un rein, soit dans certains cas, une réaction de défense dans le but de protéger la cellule rénale.

Quel est le mécanisme de cette protection de la daphnie. Les albumines fixent-elles une partie des produits nocifs ? Empêchent-elles leur diffusion ? Quelles sont les plus actives. Nous en sommes pour l'instant, réduits à émettre des hypothèses.

Nous pourrions admettre que l'albumine urinaire fixe peut-être par l'adsorption une partie des produits nocifs. Cette hypothèse ne nous paraît pas valable.

Les faits signalés par L. C. Meillard et Wunschendorff (Académie des Sciences, 7 décembre 1925) semblent être en faveur de notre interprétation. Ces auteurs ont montré que certaines protéines et celles du sérum sanguin en particulier peuvent être fixées intégralement en des complexes avec des hydrates des métaux trivalents tels que Al. Cr. Fe. Ils ont choisi dans ce but les aluns : aluminopotassiques, chromopotassiques, ferricopotassiques, et ont pu fixer intégralement les protéines dans le complexe floculé. Ils ont alors vérifié « que le complexe précipité n'adsorbe ni les sels ammoniacaux, ni l'urée, ni l'acide urique, artificiellement ajouté ».

Pourquoi en serait-il autrement pour les composants de l'urine? Si nous admettons que les albumines ne fixent pas par adsorption ou à la manière d'une matière tinctoriale les subs-

tances toxiques, on peut envisager cette hypothèse que le corps même des daphnies à une affinité spéciale pour les albumïnes, fixent celles-ci sur les aspirités de leurs organes périphériques et ainsi se revêtent d'une couche protectrice qui ralentit la vitesse de diffusion et l'absorption. Cete hypohèse nous parait parfaitement défendable.

Nous concluons :

Bien que la présence des produits toxiques soit démontrée dans l'urine par la T.S. et l'évolution normale de la maladie de nos deux malades, leur action nocive sur la daphnie, comme probablement sur d'autres animaux susceptibles d'évoluer dans le milieu, est fortement atténuée par la présence d'albumines.

Quelques remarques sur la toxicité urinaire au cours des glycosuries

Les urines contenant du glucose présentent une densité d'autant plus élevée que la proportion de cette substance est plus grande. Or, la tension superficielle est calculée en tenant compte de deux facteurs :

1° Densité du liquide.
2° Nombre de gouttes s'écoulant de la pipette de Duclaux.

Il est bien connu d'autre part que l'addition à l'eau de sels minéraux, ou de glucose élève la densité de la solution. Accroissement proportionnel à la concentration s'il s'agit de sucre. Il est donc normal que la T.S. de l'urine des diabétiques soit, en général, assez élevée, pour peu que ces malades éliminent des quantités notables de glucose.

Etant donné d'autre part que le diabète provoque une polydipsie entrainant une polyurie souvent considérable, il faut s'attendre à ce que les déchets toxiques éliminés dans l'urine se trouvent considérablement dilués.

De ces considérations, il paraitrait résulter que la toxicité urinaire des diabétiques devrait être très faible.

Une des premières urines de diabètique que nous ayons examinée par la double épreuve de la survie des daphnies et de la T.S. s'est montrée en contradiction avec nos suppositions.

Cette urine présentait une densité de 1,050 avec présence d'acétone par conséquent densité très élevée avec une T.S. de 7,03. Elle aurait donc dû être très peu toxique. Or, tandis qu'avec cette tension la survie des daphnies d'après la courbe de résistance devrait être de 12 m. environ, elle n'a été que de 6 m.

Donc, contrairement à ce qui se passe pour les urines d'albuminurique, il semblerait que la présence du glucose ou

d'autres éléments (acétone) augmentent considérablement la toxicité urinaire pour la daphnie.

Par suite de la présence du glucose, il y aurait lieu de faire intervenir la tension osmotique; certes, elle peut jouer un rôle, mais il est à considérer que le plus grand nombre des urines est hypertonique vis-à-vis de la daphnie dont nous pouvons supposer la tension égale à celle de la lymphe des autres crustacés.

Quoi qu'il en soit, en ajoutant du glucose à diverses urines normales, nous avons obtenu *tantôt une augmentation de la toxicité urinaire à de certaines concentrations, tantôt une diminution de cette même toxcité à des concentrations différentes. Ces faits sont en outre variables avec les diverses urines que nous avons pu étudier.* Aussi, nous ne prendrons pas parti sur ce sujet où une étude plus approfondie est nécessaire (1).

Il résulte des faits ci-dessus énoncés que nous ne savons pas encore interpréter dans les urines glycosuriques la valeur de la tension superficielle pas plus que celle de la survie des daphnies.

---

(1) Etude en cours au laboratoire de physiologie de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand.

Urines d'ictère

De nombreux travaux ont montré le rôle des sels biliaires dans l'abaissement de la T.S. des liquides et en particulier de l'urine. La survie est-elle en rapport avec cet abaissement de la tension ?

Sans vouloir produire ici tous nos résultats, nous citerons deux exemples d'urine d'ictère :

1° Ictère à évolution chronique, très pigmentée.

Densité, 1024.
T.S., 6,14.
Survie, 25,13.

2° Ictère catarrhal à son déclin.

Densité, 1012.
T.S., 6,71.
Survie, 35,—

Si nous nous reportons à la courbe normale, nous voyons qu'à une T.S. de 6,14 devrait correspondre une survie de 7,15, alors qu'elle est en réalité de 25,13.

Qu'à une T.S. de 6,71 la survie devrait être de 10^m, tandis qu'en réalité elle est de 35.

Ces urines sont donc loin de rentrer dans le cadre d'une urine normale. Il est bien probable que la toxicité réelle nous est donnée par les daphnies plutôt que par la T.S.

CONCLUSIONS

Dans la recherche de la toxicité urinaire, Daphnia Pulex peut être considéré comme un réactif biologique donnant rapidement des résultats d'une valeur très estimable.

La coordination des chiffres obtenus dans l'étude d'un ensemble d'urines non pathologiques — tension superficielle, durée de survie des Daphnies — permet d'établir une *courbe de résistance normale.*

Toute urine ne concordant pas avec cette courbe, peut être considérée comme pathologique.

Au cours de nos applications cliniques, nous avons été frappé par ce fait : les urines albumineuses sont hypotoxiques vis-à-vis des daphnies, hypotoxicité apparente, infirmée par la tension superficielle et l'évolution de la maladie.

Vu: le Doyen
H. ROGER

Vu: le Président de Thèse
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Œuvres Médicales d'Hippocrate. — Edition Pierer.

Prévost et Dumas. — *Examen du sang et ses actions dans les divers phénomènes de la vie*, 1821.

Rosentein. — *Traité des maladies des reins.* — Traduction française.

Segalas d'Etchepare et Vauquelin. — *Lettre à Magendie.* — *Journal de physiologie expérimentale*, 1822.

Gallois. — *Essai physiologique sur l'urée et les urates*, 1852.

Treitz. — *Prayer Vierteljahrisschrift*, 1860.

Richardson. — *Clinical essays.* — *Asclepiad*, 1862.

Gigot-Suard. — *L'herpetisme, pathogénie, manifestations, traitement*, 1870.

Grehant. — *Excrétion de l'urée par les reins.* Revue Scient. 1872.

Hammond. — *North american med. chirurg.* Rewigg, 1858.

Muron. — *Thèse médicale*, Paris, 1872.

Picard. — *Sur les phénomènes qui déterminent les injections d'urine sur les grenouilles. Gaz. des Hôpitaux*, 1872.

Feltz et Ritter. — *De l'urémie expérimentale. Revue médicale de l'Est*, 1880.

Bocci. — *Centralblatt*, 1882.

Schiffer. — *Ueber eine toxische Substanz in Harm. Deut. Med. Woschensch*, 1883.

Lépine et Guérin. — *Lyon méd.*, 1884.

Bouchard. — *Leçons sur les auto-intoxications*, page 78.

Jeoffroy et Serveaux. — *Considérations générales sur la recherches de la toxicité. Arc. méd. exp. et pathol.* 1896.

Grijns. — *Arch. gesam. Physiolo* (LXIII) 1896.

Guilhon. — *Recherches expérimentales sur les propriétés coagulantes et sur les propriétés toxiques des urines physiologiques et pathologiques. Thèse méd. Bordeaux*, 1896.

PAULESCO. — *Journal Médecine interne*, 1901.

CLAUDE et BALTHAZARD. — *Toxicité urinaire. Considérations critiques.* Société de Biologie, 1900.

BOSC et VEDEL. — *De la valeur de l'osmocicité dans la recherche de la toxicité des liquides en injection et de l'urine.* Congrès int. de Méd., 1900.

QUINTON. — *Toxicité urinaire — facteur de l'urée, Société de Biologie*, 1900.

LESNE. — *Thèse de Paris*, 1899.

HALLION et CARRION. — *Société de biologie*, 1900.

STÉFANI. — *Archives Ital. de Biologie*, 1900.

CLAUDE et BALTHAZARD. — *Toxicité urinaire et ses rapports avec l'isotonie, Journal de Phys. et Pathol. génér.*, 1900.

CLAUDE et BALTHAZARD. — *De la toxicité urinaire. Congrès international de méd.*, 1900.

WIDAL-SICARD-LESNE. — *Société de Biologie*, 1898.

SICARD. — *Des injections sous-arachnoïdiennes. Presse médic.* 1899.

STOKVIS. — *De l'intensité de l'action toxique. Bull. Génér. de Thérapeutique*, Paris, 1902.

COLOLIAN. — *Toxicité des alcaloïdes sur les poissons. Journ. de Phys. et Path. Génér.*, 1901.

LESIEUR. — *Détermination de la toxicité en urines par leur action sur les poissons. Journ. de phys. et path. générale*, 1906.

JACQUES CARLES et TOUCET. — *La toxicité urinaire étudiée à l'aide de la méthode de Lesieur. Gaz. heb. en Sc. Méd. de Bordeaux*, 1909.

WANDA-KOULSCHOWKY. — *Contribution à l'étude de la toxicité urinaire par le poisson-chat. Thèse Genève*, 1909.

VIBERT. — *Toxicologie.*

MILNE-EDWARDS. — *Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux.* t. XIV, page 226 — 1880.

CHIBRET-MICHAUD-MILLIET. — *Bulletin des Sciences pharm., mai, juin* 1905.

BILLARD et DIEULAFE. — *Relations entre la tension superficielle des alcools et leur toxicité. Soc. Biol.*, 1904.

FRENCHEL et CLUZET. — *Recherches sur la tension superficielle des urines. Journ. de Phys. et Pathol. Génér.*, 1901.

LOUIS CAEN. — *Recherches expérimentales sur la tension superficielle des urines. Journ. de phys. et path. génér.*, 1910.

G. Billard et G. Perrin. — *Rapports entre la toxicité urinaire et la tension superficielle des urines. Soc. de Biol.*, 1905.

G. Perrin. — *Relations entre la tension superficielle des urines et leur toxicité. Thèse de Lyon*, 1906.

Teillot. — *Pronostic de la fièvre typhoïde par l'étude de la tension superficielle des urines. Thèse de Toulouse*, 1907.

Pierson. — *Essais comparatifs sur deux procédés cliniques d'appréciation de la toxicité urinaire global : Méthode* Lesieur. *Méthode* G. Billard et G. Perrin. *Revue médicale de l'Est*, 1922.

G. Billard. — *La Daphnie considérée comme réactif biologique la toxicité des liquides humoraux. Société de Biologie, mai* 1925.

L.-C. Maillard et Wunschendorff. — *Méthode de désalbumination par les aluns. Académie des Sciences, décembre* 1925.

G. Billard. — *La dahnie réactif biologique de la toxicité urinaire. Société de Biol.*, 15 *janvier* 1926.

G. Billard et J. Perrot. — *Les variations de la toxicité urinaire au cours de quelques maladies — albuminuries, Daphnia Pulex réactif. Société de Biologie*, 15 *janvier* 1926.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Préface 13

La Toxicité urinaire..... 15

La Daphnie 29

La Daphnie dans les urines normales..... 32

Recherches d'ensemble sur les urines de sujets normaux.. 36

Toxicité urinaire au cours d'un nyctémère..... 39

Rapports entre la concentration et l'action toxique..... 40

La courbe de résistance normale. — Tension superficielle des urines 43

Toxicité des urines au cours des albuminuries..... 50

Quelques remarques sur la toxicité urinaire au cours des glycosuries 54

Urines d'ictère 56

Conclusions 57

Bibliographie 59

Sur la valeur des signes indirects de localisation dans le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire.